

Kinürenin Yolağı Metabolizmasındaki Bozukluklara Bağlı Hastalıklar ve Tedavi Yaklaşımları

DISEASES RELATED WITH IMPAIRMENTS IN KYNURENINE PATHWAY METABOLISM AND THERAPEUTIC APPROACHES: REVIEW

Dr. Fatma TAYFUN,^a Dr. Gülay ŞADAN^a

^aFarmakoloji AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA

Özet

Memelilerde, diyetle alınan triptofanın büyük çoğunluğu, indol halkasının oksidatif açılması ile başlayan ve çeşitli enzimlerin kofaktörü nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)'in üretimi ile sonlanan kinürenin yolağı aracılığıyla metabolize edilmektedir. Triptofanın bu yolakta yıkılması ile serbest radikal üreten 3-hidroksikinürenin, eksitotoksik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör agonisti kinolinik asit, NMDA ve α 7 nikotinik asetilkolin reseptör antagonisti kinürenik asit gibi çeşitli nöroaktif ara maddeler oluşmaktadır. Kinürenin yolağı davranış, uyku, termoregülasyon, gebelik gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda görev almaktadır. Ayrıca kinürenin yolağının AIDS demans kompleksi, inflamatuvar beyin hastalıkları, Huntington hastalığı, Alzheimer, Down sendromu, septisemi ile ilişkili ensefalopati, toksoplazmozis, malarya, epilepsi ve travmatik beyin hasarı gibi çok sayıda hastalığın patogeneziyle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kinürenin yolağındaki enzimleri hedef alarak bu yolaktaki ara ürünlerin konsantrasyonlarını düzenlemeye yönelik geliştirilen farmakolojik ajanlar bu hastalıkların tedavisinde yeni terapötik yaklaşımlar olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kinürenin, enzim inhibitörleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:93-99

Abstract

In mammals, the vast majority of dietary tryptophan is metabolized via the kynurenine pathway (KP), which is initiated by the oxidative opening of the indole ring and eventually produces the ubiquitous enzyme cofactor nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺). Several neuroactive intermediates are yielded with the degradation of tryptophan by this pathway, including the free radical generator 3-hydroxykynurenine, the excitotoxic N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor agonist quinolinic acid, and the NMDA and α 7-nicotinic acetylcholine receptor antagonist kynurenic acid. The kynurenine pathway may play a role in certain physiological functions such as behaviour, sleep, thermoregulation and pregnancy. Furthermore, the kynurenine pathway may be involved in the pathogenesis of a number of cerebral diseases including the AIDS dementia complex, Huntington's disease, Alzheimer, epilepsy, Down syndrome, septicemia-related encephalopathy, toxoplasmosis, malaria, and certain inflammatory brain diseases, as well as in traumatic brain injury. New pharmacological agents designed to manipulate concentrations of kynurenine pathway intermediates may prove to be new therapeutic vectors in the treatment of these disorders.

Key Words: Kynurenine, enzyme inhibitors

Memelilerde, diyetle alınan triptofanın büyük çoğunluğu, indol halkasının oksidatif açılması ile başlayan ve çeşitli enzimlerin kofaktörü nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)'in üretimi ile sonlanan kinürenin yolağı aracılığıyla metabolize edilmektedir. Triptofanın bu yolakta yıkılması ile serbest radikal üreten 3-

hidroksikinürenin (3-HK), eksitotoksik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör agonisti kinolinik asit, NMDA ve α 7 nikotinik asetilkolin reseptör antagonisti kinürenik asit (KYNA) gibi çeşitli nöroaktif ara maddeler oluşmaktadır.¹ Kinürenin yolağı davranış, uyku, termoregülasyon, gebelik gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda görev almaktadır. Ayrıca kinürenin yolağının AIDS demans kompleksi, inflamatuvar beyin hastalıkları, Huntington hastalığı, Alzheimer, Down sendromu, septisemi ile ilişkili ensefalopati, toksoplazmozis, malarya, epilepsi ve travmatik beyin hasarı gibi çok sayıda hastalığın patogeneziyle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.^{2,3}

Geliş Tarihi/Received: 27.02.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 22.06.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Fatma TAYFUN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji AD, ANTALYA
ftayfun@akdeniz.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Kinüreninlerin beyindeki rolüne ilişkin ilk kanıt, 1978 yılında farelere intraserebroventriküler kinolinik asit enjeksiyonunun ardından kasılmalar olduğunu bildiren Lapin tarafından sunulmuştur. Bunun hemen ardından, kinolinik asitin iyontoforetik olarak uygulanmasının sıçan kortikal nöronlarını uyardığı, ayrıca intraserebral enjekte edilen kinolinik asitin sıçan beyinde eksitotoksik lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Kinolinik asit ile indüklenen eksitasyon ve nörotoksositeye NMDA reseptörleri aracılık etmektedir. Hayvanlarda kinolinik asitin neden olduğu patolojik değişimlerin, insanlarda beyni etkileyen bazı hastalıklar için oldukça uygun bir model oluşturması kinolinik asite olan akademik ilgiyi arttırmıştır.¹

Kinolinik asitin ön maddesi olan ve birçok nörodejeneratif hastalıkta düzeyi artan 3-HK'nın da nörodestrüktif özellikleri tanımlanmıştır. Ancak, 3-HK'nın, kinolinik asitin aksine spesifik tanıma bölgeleri ile doğrudan bir etkileşime girmeden toksik serbest radikaller üreterek sinir hücrelerini öldürdüğü ileri sürülmüştür.⁴ Üç nöroaktif kinürenin arasından son dönemde en fazla KYNA çekmiştir. İlk olarak 20 yıl önce nöroinhibitör bir bileşik olarak tanımlanan KYNA'nın fizyolojik olmayan yüksek konsantrasyonlarda eksitator aminoasit reseptörlerinin geniş spektrumlu bir antagonisti olduğu ve antikonvülzan etki yanı sıra eksitotoksik hasara karşı da mükemmel bir koruma sağladığı bildirilmiştir. Daha düşük konsantrasyonlarda KYNA, NMDA reseptörünün glisin koagonist bölgesinin kompetitif bir blokörü ve $\alpha 7$ nikotinik asetilkolin reseptörünün de nonkompetitif bir inhibitörü olarak işlev görür. KYNA'nın bu iki reseptöre olan affinitesi, glutamerjik ve kolinerjik nörotransmisyonunda fizyolojik bir fonksiyonu olduğunu göstermektedir.^{1,5,6}

Kinürenin Yolağında Rol Oynayan Başlıca Enzimler

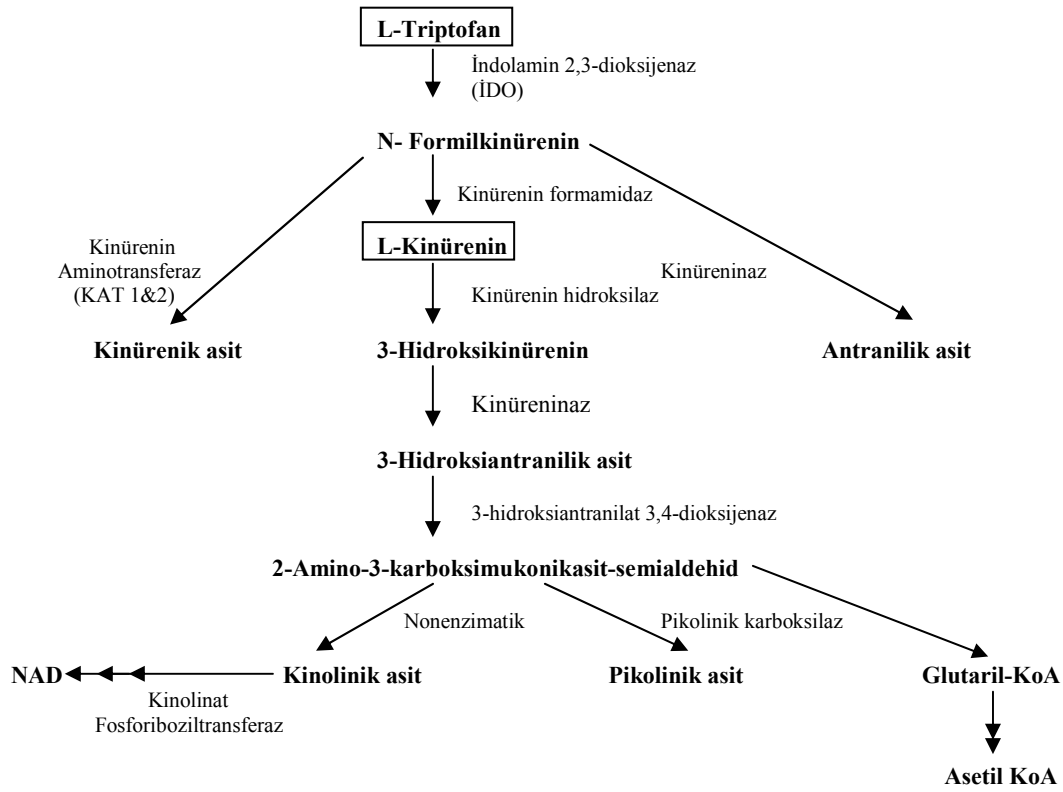
Bu yolla ilk olarak **indolamin 2,3-dioksijenaz (İDO)** (veya karaciğerde daha spesifik olan enzim **triptofan 2,3-dioksijenaz**), L-triptofan (L-TRP)'ı N-formilkinürenin'e metabolize etmek-

tedir (Şekil 1). Bu da, daha sonra **formamidaz** tarafından L-kinürenin (L-KYN)'e parçalanmaktadır. L-KYN, birkaç farklı enzimin substratı işlevini görmektedir. Bu enzimler antranilik asiti oluşturan **kinüreninaz**, 3-HK'ı oluşturan **kinürenin 3-hidroksilaz** ve L-KYN'in, KYNA'ya geri dönüşümsüz transaminasyonunu katalizleyen **kinürenin aminotransferaz (KAT)**'lardır. 3-HK, 3-hidroksiantranilik asit (3-HANA)'i oluşturmak üzere kinüreninazlar tarafından metabolize edilir. Daha sonra, **3-HANA oksijenaz**, 3-HANA'yı, 2-amino-3-karboksimukonik asit semialdehide dönüştürür. Bu da ya nonenzimatik olarak kinolinik asiti oluşturmak üzere yeniden şekillenir ya da **pikolinik karboksilazın** substratı olarak işlev görür ve bunun sonucunda pikolinik asit üretilir. Son olarak, kinolinik asit son ürün NAD^{+} 'ı da içeren yıkım ürünlerini oluşturmak üzere **kinolinik asit fosforiboziltransferaz** tarafından metabolize edilir. Çalışmalar katabolik dizideki tüm enzimlerin aktivitesinin, periferik organlardakilerden daha düşük olmasına karşın, beyinde de işlevlerinin olduğunu ortaya koymuştur.²

Primer hücre kültürleriyle yapılan deneylerin yanı sıra lezyon çalışmaları da kinürenin yolağı enzimlerinin hücrel yerleşimi hakkında ek bilgiler sağlamış ve nöronlardan çok glial hücrelerin (mikroglia ve astrosit), beyin kinüreninlerinin biyosentezi için enzimatik mekanizmaları içerdikleri bulunmuştur.¹

Periferde ve Beyinde Kinürenin Yolağı Metabolizması

Beyinde az miktarda L-KYN üretilebilmesine karşın, beyindeki kinürenin yolağı esasen nötral aminoasit taşıyıcısı kullanarak dolaşımdan beyine giren L-KYN'ler tarafından sürdürülür (Şekil 2). Beyinde L-KYN, hızlı bir şekilde astrositler ve mikroglial hücreler tarafından alınır. Fonksiyonel önemi gereği astrositler, kinürenin 3-hidroksilaz içermediğinden bu hücrelerde daha çok KYNA sentezlenir. Buna karşın mikroglial hücrelerin KAT aktivitesi çok az olduğundan bu hücrelerde tercihen yolağın kinolinik asit kolunun ara maddeleri oluşur.^{7,8}

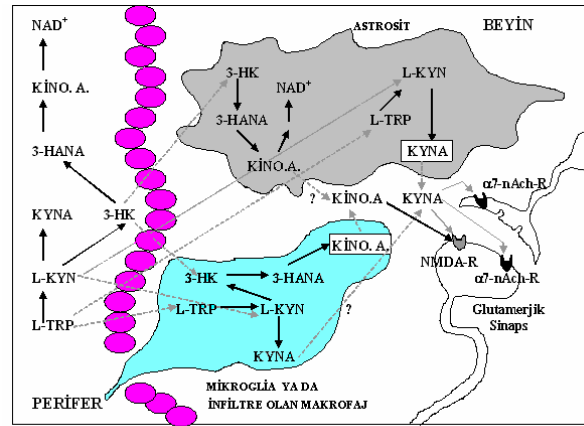


Şekil 1. Kinürenin yolu.

Endojen Kinüreninler ve Beyin Disfonksiyonu Arasındaki İlişki

Deney hayvanlarında kinolinik asitin konvülzan ve eksitotoksik, 3-HK'nın eksitotoksik ve KYNA'nın nöron koruyucu ve anti-konvülzan etkileri göz önüne alınarak, beyinde eksitotoksik mekanizmalara bağlı bazı hastalıklarda endojen kinüreninlerin rol oynayabileceği fikri ortaya atılmıştır. Kinüreninlerin eskiden varsayıldığı gibi sadece nörodejeneratif hastalıkların ve konvülziyonların patofizyolojisinde değil, ayrıca nöroimmünolojik bozukluklar, ilaç suistimali ve kronik ağrıyı da içeren etiyolojik açıdan birbirinden farklı çok sayıda santral sinir sistemi (SSS) hastalığının patofizyolojisinde de rol oynadığı kabul edilmektedir (Tablo 1).¹

Kinolinik asit, beyin ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda normalde nanomolar konsantrasyonlarda bulunan nörotoksik bir metabolittir. Ancak otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, inflamatuvar nörolojik hastalıklar, travma, omurilik hasarı ve



Şekil 2. Periferde ve beyinde kinürenin yolu metabolizması. (NAD⁺: Nikotinamid adenin dinükleotid, L-TRP: L-triptofan, L-KYN: L-kinürenin, KYNA: Kinürenik asit, 3-HANA: 3-hidroksiantranilik asit, 3-HK: 3-hidroksikinürenin, α7-nAch-R: α7 nikotinik asetilkolin reseptör, NMDA-R: N-metil-D-aspartat reseptörü)

iskemik hasar gibi immün sistemin aktivasyonu durumlarında interferon-γ ile İDO aktivitesi uyarı-

Tablo 1. Kinürenin yolağı ara ürünleri ve santral sinir sistemi patolojileri arasındaki ilişkiler.

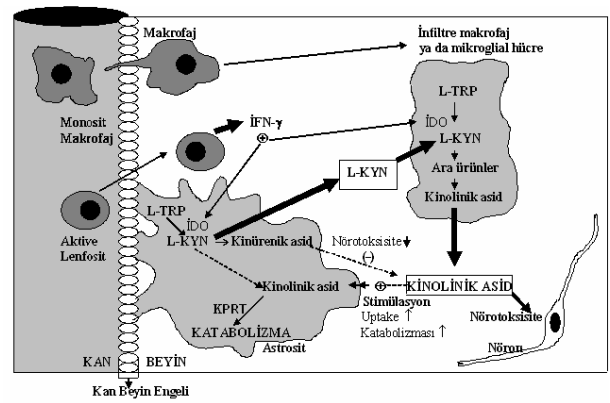
Metabolit ↑/↓	Moleküler olay	Patoloji
3-HK ↑	Serbest radikal üretimi	Apopitozis, eksitotoksisitenin güçlenmesi, katarakt oluşumu, nörodejeneratif hastalıklar, inme, travmatik hasar, nörovirolojik hastalıklar, nöroinflamasyon
KİNO.A. ↑	NMDA reseptör aktivasyonu, serbest radikal üretimi	Eksitotoksisite, nörodejeneratif hastalıklar, inme, travmatik hasar, epilepsi, serebral malarya, perinatal hipoksi, nörovirolojik hastalıklar, nöroinflamasyon
KYNA ↑ ↓	NMDA ve α7 nikotinic asetil kolin reseptör blokajı	Kognitif bozukluklar, şizofreni Nörodejeneratif hastalıklar, ağrı, ilaç suistimali

KİNO.A= Kinolinik asit.

lır ve buna beyine infiltre olan makrofajlar ve mikroglial hücrelerde kinolinik asit oluşumu eşlik eder.⁹ İmmün aktivasyonun olmadığı ve makrofajlar ile mikrogliaların devreye girmediği durumlarda, astrositler kinolinik asit antagonisti KYNA üreterek ve sentezlenen kinolinik asiti de ekspresse ettikleri kinolinat fosforiboziltransferaz (KPRT) enzimi ile yıkarak nöronları koruyucu özellik gösterirler (Şekil 3). Beyin inflamasyonu sırasında ise astrositler aktive makrofaj ve mikroglialara kinolinik asit üretimi için bol miktarda L-KYN sağlayarak, nöron hasarına dolaylı olarak katkıda bulunurlar.²

Son kanıtlardan, NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun Huntington hastalığına neden olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada 30 Huntington hastasının putamen kesitleri incelenmiş ve çalışmanın sonucunda kinürenin/KYNA oranının kontrole göre 2 kat arttığı ve buna uygun olarak KYNA, BOS konsantrasyonlarının da önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur. Eksitator iletinin endojen inhibitörü olan KYNA eksikliğinin Huntington hastalığında nöronal hasara direkt olarak katkıda bulunacağı ileri sürülmektedir.^{10,11} Beyin KYNA düzeylerinin Huntington hastalığının son aşamasında niçin büyük oranda azaldığı veya kortikal KYNA düzeylerinin şizofrenide niçin yükseldiği açık değildir. Bu bulgular, beyin kinüreninlerinin henüz bilinmeyen ek mekanizmalarla kontrol edildiğini göstermektedir.¹²

Bir çalışmada da çocuklarda SSS'i enfeksiyonlarına bağlı oluşan nörolojik bozuklukların olası mekanizmaları araştırılmış ve SSS'nin bakteriyel



Şekil 3. Beyin inflamasyonu sırasında astrositler ile lökositler arasındaki kinürenin yolağı etkileşimleri. (IDO: İndolamin dioksijenaz, L-TRP: L-triptofan, L-KYN: L-kinürenin, İFN-γ: İnterferon-γ, KPRT: Kinolinat fosforiboziltransferaz)

enfeksiyonları, hemorajileri ve tümörlerinde kinolinik asit düzeylerinin arttığı saptanmıştır. SSS'i inflamasyonu olan çocuklarda kinolinik asitin nörodejenerasyon ve nörolojik disfonksiyona katkısı daha ileri çalışmalarla da araştırılmaktadır.¹³

AİDS demans kompleksli hastalarda uzun zamanda NMDA reseptör agonisti kinolinik asitin yükseldiği bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada AİDS'li hastaların BOS'undakine eş değer düzeyde kinolinik asitin insan nöronlarına kronik olarak uygulanması sonucu oluşan nörotoksik etkiler değerlendirilmiş ve nöronlarda AİDS demans kompleksli hastalardaki patolojiye benzer şekilde dentritik yapılarda ve mikrotübül ile ilişkili protein (MAP-2) immün reaktivitesinde değişiklik olduğu gösterilmiştir.¹⁴

Bunun yanı sıra, kinolinik asitin hepatik ensefalopati patogenezinde de rolü olduğu düşünülmüş ve bu etki fulminan hepatik yetmezlikli hayvan modellerinde araştırılmıştır. Ancak, sadece dönem IV hepatik ensefalopatide beyinde düşük kinolinik asit konsantrasyonlarının gözlenmesi hepatik ensefalopatinin patogenezinde kinolinik asitin katkısının yeterince olmadığını ortaya koymuştur.¹⁵

Kinürenin Yolağı Enzimlerinin İnhibitörleri

Kinüreninlerin nörodejeneratif ve psikiyatrik bozukluklar ile inflamatuvar hastalıklardaki rolünün açıkça gösterilmesi, kinürenin yolağı enzimlerinin rasyonel terapötik girişimler için yararlı hedefler olabileceklerini düşündürmüştür. Kinürenin yolağındaki aşamaların her birinin modüle edilmesine yönelik genel yaklaşım güçlü ve seçici enzim inhibitörlerinin tasarımına ve sentezine yol açmıştır.¹

Triptofan 2,3-Dioksijenaz İnhibitörleri

Bu enzim özellikle karaciğerde bulunur ve L-TRP için yüksek substrat spesifikliğı gösterir. 3-(2-piridiletetil) indoller sınıfına ait olan ilk güçlü, seçici ve biyolojik açıdan aktif inhibitörler 1990'ların ortalarında tanımlanmıştır. Bu bileşiklerle, triptofan 2,3-dioksijenazın inhibisyonunun, periferik triptofan katabolizmasını azaltarak triptofanın kan ve beyindeki konsantrasyonunu arttırdığı ve daha fazla triptofanın 5-hidroksitriptofana ve son olarak da serotonine dönüşümünü olası kıldığı bulunmuştur. Ayrıca, (E)-6-fluoro-3-[2-(3'-piridil)vinil]-1H-indol gibi triptofan 2,3-dioksijenaz yanı sıra serotonin re-uptake'ini güçlü biçimde inhibe eden bileşiklerin, BOS'da serotonin artışı sağladığı da gösterilmiştir. Bu ikili etkinin antidepresan ilaçların gelişimi için yeni ve ilginç bir yaklaşım olabileceği ileri sürülmüştür.^{16,17}

İndolamin 2,3-Dioksijenaz İnhibitörleri

İDO çok sayıda dokuda ve makrofajlarda bulunur ve substrat olarak D-triptofan, serotonin ve melatonin de içeren çeşitli indolamin türevlerini kullanır. Bu enzim AIDS, menenjit, hepatik ensefalopati, septisemi ve nörovirolojik bozukluk-

lar gibi beyni etkileyen çeşitli inflamatuvar hastalıklarda etkin hale gelmektedir. Özellikle makrofajlar bu enzimi, interferon- γ ve aktive T hücrelerinden kaynaklanan sinyallere yanıt olarak eksprese eder. Ne yazık ki, çok az sayıda güçlü ve seçici İDO inhibitörü bulunmaktadır. Bunlardan **norharman** β -karbolin ailesine ait nonkompetitif bir inhibitördür.¹ Yapılan bir çalışmada, interferon- γ ile aktive edilen makrofajlarda, nörotoksik kinürenin yolağı metabolitleri 3-HK, kinolinik asit ve ayrıca nitrik oksit düzeyleri değerlendirilmiş ve interferon- γ 'nın İDO ve nitrik oksit sentazı indüklemesiyle inkübasyon ortamında 3-HK, kinolinik asit ve nitrik oksit birikiminin nörotoksik düzeylere ulaştığı saptanmıştır. Makrofajların İDO inhibitörü norharman ile karşılaşması sadece kinürenin yolağı metabolitlerini değil, aynı zamanda nitrik oksit oluşumunu da azaltmıştır. Norharman izole aort halkalarında ve koroner damarların endotel hücrelerinde de nitrik oksit sentaz aktivitesini inhibe etmiştir. Turpgiller familyasındaki bitkilerden izole edilen bir fitoaleksinin olan **Brassileksin'in** de güçlü ve nonkompetitif bir enzim inhibitörü olduğu belirtilmiştir.¹⁸

Kinürenin 3-Hidroksilaz İnhibitörleri

Bu enzim, L-KYN'in 3-HK'ya hidroksilasyonunu katalize eden flavin adenin dinükleotid (FAD) bağımlı bir monooksijenazdır. Kinürenin 3-hidroksilaz inhibitörleri farelerin konvüzyonlara duyarlılığını azaltmış ve iskemi modelinde iskemik beyin hasarını hafifletmiştir. Kinürenin 3-hidroksilaz inhibisyonu ile KYNA'nın arttırılmasının, NMDA reseptör fonksiyonunu azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir.¹⁹

Bu enzimin güçlü bir inhibitörü olan **meta-nitrobenzoilalanin** (mNBA) hayvanlardaki inme modellerinde, kinürenin 3-hidroksilaz inhibisyonunun beyindeki hasara etkisini incelemek için prototip olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalarda, yüksek konsantrasyonda kullanılan mNBA, hasarı %85 oranında azaltarak, dikkate değer bir dozbağımlı doku koruması göstermiştir. Dahası, iskemik hasardan 60 dk. sonra uygulandığında bile mNBA'nın önemli bir koruyucu etkisi olmuştur. Bu etkiler, sıçanlarda ve global iskemi modelinde

orta beyin arterinin oklüzyonundan sonra da ortaya çıkmıştır.^{20,21}

Kinüreninaz İnhibitörleri

Kinüreninazın ilk kompetitif enzim inhibitörü **S-(2-aminofenil) L-sistein-S,S dioksit**'tir. Ayrıca, bunun 5-metil türevinin insan kinüreninazına karşı 3 kat daha güçlü olduğu bulunmuştur. Bunların en güçlüsü olan 2-amino-5-metil-S-fenil sistein S,S dioksit 6d, interferon- γ 'yı da inhibe etmektedir.²² Beklendiği şekilde, kinüreninazın selektif inhibisyonu, nörotoksik 3-HK düzeylerinde belirgin bir artışa yol açmaktadır. Kinüreninaz inhibitörü o-metoksibenzoilalanin (oMBA) ile kinürenin hidrosilaz inhibitörü mNBA kombinasyonunun kullanıldığı bir çalışmada mNBA ve oMBA'nin intraperitoneal (i.p) enjeksiyonunun hipokampal ekstraselüler aralıkta KYNA konsantrasyonunu önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Bu artış, eksitator aminoasit reseptörlerinin fonksiyonel antagonizmasına bağlı olduğu düşünülen antikonvülzan ve sedatif etkiden sorumlu tutulmuştur.^{23,24}

3-hidroksiantranilik Asit Oksijenaz İnhibitörleri

Deney hayvanlarında omurilik hasarı sonucu oluşan makrofaj aktivasyonu ve inflamasyonu sekonder olarak nörolojik hasara yol açmaktadır. Yapılan bir çalışmada 3-hidroksiantranilat-3,4 dioksijenaz enzim inhibitörü 4-kloro-3 hidroksiantranilatın i.p enjeksiyonunun omurilikte hasara bağlı kinolinik asit birikimini ve nörolojik hasarın ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir.²⁵

Kinürenin Aminotransferaz İnhibitörleri

Bugüne kadar KAT I inhibitörü bir ilaç tanımlanmasına karşın α -aminoasit ve DL-5-bromokinüreninin selektif KAT II inhibitörleri olduğu bildirilmiştir. Bu bileşikler beyinde KYNA'nın down regülasyonunu gerektiren durumlarda yararlı olabilecek yeni, spesifik KAT II inhibitörlerinin gelişimi için yapı etki ilişkisine yönelik ipuçları sağlayabilir.¹

Kinüreninaz ilaçlara topluca bakıldığında, kullanımlarının birbiriyle ilişkili 4 farklı durumda uygun olabileceği görüşü oluşmuştur.

1) Enzim inhibitörleri, nöroaktif kinüreninlerin fizyolojik etkilerine engel oluşturmada kullanılabilir. Böylece beyinde KYNA düzeylerindeki göreceli olarak hafif bir azalma, kognitif fonksiyonu arttırmada etkili bir yöntem olabilir.²⁶

2) Uygun kinüreninaz manipülasyonları kinürenin yolağı metabolizmasındaki esas bozuluktan kaynaklanan, örneğin; bir enzim eksikliği nedeniyle ortaya çıkan bozuklukları önleyebilir ya da düzeltebilir.¹

3) Kinüreninaz ilaçları, patolojik olaylarda bir hasara sekonder olarak ortaya çıkan anormal 3-HK, kinolinik asit ve/veya KYNA düzeylerinin olduğu durumlarda yararlı olabilir. Örneğin; 3-HANA oksijenazın inhibisyonu travmatik omurilik hasarı sonrasındaki kinolinik asit birikimini azaltır ve hasara bağlı fonksiyonel bozuklukların şiddetini hafifletir.²⁵

4) Son olarak ve sıklıkla, kinüreninaz ilaçları patolojik aşırı eksitator aktiviteyi kısıtlamak amacıyla, örneğin; anti-eksitotoksik nöral koruma sağlamada kullanılabilir.²⁷

Sonuç

Çok sayıda beyin hastalığının patogeneğinde astroglial kinürenin yolağının rol oynadığı kabul edilmektedir. Buna dayanarak beyindeki nöroaktif kinürenin yolağı ara ürünlerinin konsantrasyonunu düzenlemek amacıyla bu yolağın spesifik enzimlerini hedef alan farmakolojik ajanlar geliştirilmektedir. Beyne geçişi ve farmakodinamik özellikleri daha iyi olan bu yeni bileşiklerin, direkt olarak serebral kinürenin yolağı enzimlerini hedeflemesi olası görülmektedir ve terapötik açıdan daha etkili ajanlar olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenines: Glial targets, neuronal effects and clinical opportunities. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:1-10.
2. Guillemin GJ, Kerr SJ, Smythe GA, et al. Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: A paradox for neuronal protection. *J Neurochem* 2001;78(4):842-53.
3. Stone TW, Mackay GM, Forrest CM, Clark CJ, Darlington LG. Tryptophan metabolites and brain disorders. *Clin Chem Lab Med* 2003;41(7):852-9.

4. Okuda S, Nishiyama N, Saito H, Katsuki H. 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *J Neurochem* 1998;70(1):299-307.
5. Foster AC, Kemp JA, Leeson PD, et al. Kynurenic acid analogues with improved affinity and selectivity for the glycine site on the N-methyl-D-aspartate receptor from rat brain. *Mol Pharmacol* 1992;41(5):914-22.
6. Hilmas C, Pereira EF, Alkondon M, Rassoulpour A, Schwarcz R, Albuquerque EX. The brain metabolite kynurenic acid inhibits alpha7 nicotinic receptor activity and increases non-alpha7 nicotinic receptor expression: Physiopathological implications. *J Neurosci* 2001;21(19):7463-73.
7. Speciale C, Hares K, Schwarcz R, Brookes N. High-affinity uptake of L-kynurenine by a Na⁺-independent transporter of neutral amino acids in astrocytes. *J Neurosci* 1989;9(6):2066-72.
8. Guillemin GJ, Smith DG, Kerr SJ, et al. Characterisation of kynurenine pathway metabolism in human astrocytes and implications in neuropathogenesis. *Redox Rep* 2000;5(2-3):108-11.
9. Heyes MP, Achim CL, Wiley CA, Major EO, Saito K, Markey SP. Human microglia convert L-tryptophan into the neurotoxin quinolinic acid. *Biochem J* 1996;320:595-7.
10. Beal MF, Matson WR, Swartz KJ, Gamache PH, Bird ED. Kynurenine pathway measurements in Huntington's disease striatum: Evidence for reduced formation of kynurenic acid. *J Neurochem* 1990;55(4):1327-39.
11. Stone TW. Kynurenines in the CNS: From endogenous obscurity to therapeutic importance. *Prog Neurobiol* 2001;64(2):185-218.
12. Erhardt S, Blennow K, Nordin C, Skogh E, Lindstrom LH, Engberg G. Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2001;313(1-2):96-8.
13. Heyes MP, Saito K, Milstien S, Schiff SJ. Quinolinic acid in tumors, hemorrhage and bacterial infections of the central nervous system in children. *J Neurol Sci* 1995;133(1-2):112-8.
14. Kerr SJ, Armati PJ, Guillemin GJ, Brew BJ. Chronic exposure of human neurons to quinolinic acid results in neuronal changes consistent with AIDS dementia complex. *AIDS* 1998;12(4):355-63.
15. Basile AS, Saito K, Li Y, Heyes MP. The relationship between plasma and brain quinolinic acid levels and the severity of hepatic encephalopathy in animal models of fulminant hepatic failure. *J Neurochem* 1995;64(6):2607-14.
16. Madge DJ, Hazelwood R, Iyer R, Jones HT, Salter M. Novel tryptophan dioxygenase inhibitors and combined tryptophan dioxygenase/5-HT reuptake inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 1996;6:857-60.
17. Salter M, Hazelwood R, Pogson CI, et al. The effects of an inhibitor of tryptophan 2,3-dioxygenase and a combined inhibitor of tryptophan 2,3-dioxygenase and 5-HT reuptake in the rat. *Neuropharmacology* 1995;34(2):217-27.
18. Chiarugi A, Dello Sbarba P, Paccagnini A, Donnini S, Filippi S, Moroni F. Combined inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase and nitric oxide synthase modulates neurotoxin release by interferon- γ -activated macrophages. *J Leukoc Biol* 2000;68(2):260-6.
19. Urenjak J, Obrenovitch TP. Kynurenine 3-Hydroxylase inhibition in rats: Effects on extracellular kynurenic acid concentration and N-methyl-D-aspartate induced depolarisation in the striatum. *J Neurochem* 2000;75:2427-33.
20. Cozzi A, Carpenedo R, Moroni F. Kynurenine hydroxylase inhibitors reduce ischemic brain damage: Studies with (m-nitrobenzoyl)-alanine (mNBA) and 3,4-dimethoxy-[N-4-(nitrophenyl)thiazol-2yl]-benzenesulfonamide (Ro 61-8048) in models of focal or global brain ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19(7):771-7.
21. Moroni F, Cozzi A, Peruginelli F, Carpenedo R, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of kynurenine-3-hydroxylase inhibitors in models of brain ischemia. *Adv Exp Med Biol* 1999;467:199-206.
22. Drysdale MJ, Reinhard JF. S-aryl cysteine S,S-dioxides as inhibitors of mammalian kynureninase. *Bioorg Med Chem Lett* 1998;8:133-8.
23. Carpenedo R, Chiarugi A, Russi P, et al. Inhibitors of kynurenine hydroxylase and kynureninase increase cerebral formation of kynurenate and have sedative and anticonvulsant activities. *Neuroscience* 1994;61(2):237-43.
24. Chiarugi A, Carpenedo R, Molina MT, Mattoli L, Pellicciari R, Moroni F. Comparison of the neurochemical and behavioral effects resulting from the inhibition of kynurenine hydroxylase and/or kynureninase. *J Neurochem* 1995;65:1176-83.
25. Blight AR, Cohen TI, Saito K, Heyes MP. Quinolinic acid accumulation and functional deficits following experimental spinal cord injury. *Brain* 1995;118:735-52.
26. Pittaluga A, Vaccari D, Raiteri M. The "kynurenate test", a biochemical assay for putative cognition enhancers. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;283(1):82-90.
27. Wu HQ, Guidetti P, Goodman JH, et al. Kynurenergic manipulations influence excitatory synaptic function and excitotoxic vulnerability in the rat hippocampus in vivo. *Neuroscience* 2000;97(2):243-51.